



## DNW-23005 の概要

課題名 : 悪性白血病の主要な発がんドライバーである MLL fusion とその複合体形成因子に対する PROTAC 化合物の検証

主任研究者 (Principal Investigator) :

横山 明彦 (国立研究開発法人国立がん研究センター鶴岡連携研究拠点)

ステージ: 標的検証前期

### 【標的疾患】

急性白血病 (MLL 遺伝子変異を持つ急性白血病)

### 【創薬標的】

MLL fusion とその複合体形成因子

### 【創薬コンセプト】

PROTAC (Proteolysis-targeting Chimera) 化合物により、MLL fusion タンパク質等を分解誘導すれば有望な MLL 白血病の治療薬となる。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

MLL fusion タンパク質等を分解する PROTAC 化合物

### 【モダリティの設定】

低 (中) 分子化合物

### 【創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス】

以下のことが PI らにより明らかにされている。

- 1) PI らは MLL 白血病の病態維持に欠かせない MLL fusion タンパク質を分解する PROTAC 化合物 A を見出した。
- 2) E3 リガーゼ阻害剤又はプロテアソーム阻害剤を添加することで、標的タンパク質の分解が進行しなくなることから、本現象はユビキチン-プロテアソーム分解系を利用していることが示唆された。

### 【科学的、技術的な優位性】

- ・ 化合物 A は、PI 独自に見出したタンパク質間相互作用を発端として開発されたオリジナルのコンセプトによるものであり、「世界で初めての MLL fusion タンパク

質分解誘導薬」となる可能性を秘めている。

- ・ PIらは、多くの薬効評価系を構築済みである。マウス白血病モデルはPIらが最適化した評価系であり、ヒト白血病細胞やマウス白血病細胞にルシフェラーゼを発現させてモニタリングする等の実験系は将来的に *in vivo* での薬効評価を可能にするものである。

#### 【支援ステージにおける目標】

- ・ 白血病及びその他の細胞株に対する化合物 A 等の活性プロファイルの取得
- ・ 化合物 A 感受性又は抵抗性細胞株を用いたメカニズム解析

#### 【関連特許】

なし

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。